

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen—Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann

Nervennaht und Nervenklebung
operative Technik und postoperative
Messung der Nervenleitgeschwindigkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Clemens Maria Klinger
aus Bamberg

1977

1978 № 10

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
des Universitäts-Frauenkrankenhauses
Düsseldorf, unter Dr. G. Engelke

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen—Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann

Nervennaht und Nervenklebung
operative Technik und postoperative
Messung der Nervenleitgeschwindigkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Clemens Maria Klinger
aus Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan : Professor Dr. E. Rügheimer
Referent : Professor Dr. J. Geldmacher
Korreferent : Professor Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.1977

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	1
Herstellung von Klebelösungen	7
Konzentrationsbestimmung	11
Operative Technik	19
Verlaufsbegutachtung	25
Messung der Nervenleitgeschwindigkeit	32
Diskussion	42
Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	51

ooOoo

Herrn Professor Dr. Hegemann, dem Vorstand der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, danke ich für die mir gebotenen Arbeitsmöglichkeiten in der tierexperimentellen Abteilung.

Herrn Professor Dr. Geldmacher danke ich für das Thema und seine Unterstützung bei den auftauchenden Fragen.

Herrn Dr. von Rauffer bin ich sehr dankbar für seine fortwährende Freundlichkeit, Anteilnahme und tatkräftige Unterstützung bei dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. David vom 1. Institut für Physiologie in Erlangen, der mir in seinem Labor einen Arbeitsplatz zur Verfügung stellte, und der uns mit unvergleichlicher Ausdauer und Hilfsbereitschaft beriet, und für unsere Untersuchungen ganze Nächte opferte.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Horstmann vom 1. Physiologisch-Chemischen Institut in Erlangen, für die wertvollen Hinweise, die er zu den biochemischen Problemen der Arbeit gab, und für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Labor.

Weiterhin danke ich allen, die in der Tierexperimentellen Abteilung arbeiten für ihre Hilfsbereitschaft bei den vielen praktischen Schwierigkeiten und für ihre stetigen Ermutigungen.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

EINLEITUNG

Die Reparatur durchtrennter peripherer Nerven bringt für den Chirurgen eine anspruchsvolle und vielschichtige Aufgabe. Es gilt, die funktionellen und strukturellen Eigenschaften des peripheren Nervengewebes zu beachten, insbesondere hinsichtlich des Regenerationsverhaltens (RAMON und CAYAL, 1928). Die durchtrennten Axonbündel degenerieren retrograd in Richtung Ganglienzelle, um von dort aus neu zentrifugal zu proliferieren (BIELSCHOWSKY und UNGER, 1916-1918). Bis zum proximalen Stumpf benutzen dabei die neugebildeten Nervenfasern den alten Weg innerhalb der Myelinscheide. An der Verletzung ist die Kontinuität des Perineuralrohres nach distal durch eine mehr oder minder große Dehiszenz unterbrochen, der regelrechte Anschluß des Regenerates an den distalen Stumpf ist ohne chirurgische Intervention nur eingeschränkt möglich. Es kommt zum ungeordneten Wachstum der proliferierenden Elemente, das sich morphologisch häufig als Amputationsneurom manifestiert. Um das zu verhindern, muß der entstandene Defekt überbrückt, d. h. proximaler und distaler Nervenstumpf miteinander verbunden werden (SANDERS und YOUNG, 1942), (YOUNG, HOLMES und SANDERS, 1940), (LEHMANN und HAYES, 1967).

Die erste - schon seit dem letzten Jahrhundert verwandte und auch heute noch bevorzugte, konventionelle - Technik stellt die Nerven- naht dar, das Vernähen der Epineuralmäntel beider Stümpfe. Als Nahtmaterial diente dabei zuerst Seide, später Tantaldraht und heute meist äußerst dünner Nylonfaden.

Eine Alternative zur Nerven- naht brachten YOUNG und MEDAWAR (1940). Sie forderten einen Ersatz der körperfremden Nahtmaterialien durch physiologische Substanzen und verklebten die Nerven-

enden. Die Klebelösung bestand aus dem Plasma junger Hähne, das mit Fibrinogen angereichert und mit einem Hühnerembryonensextrakt, der Thrombin enthielt, zur Gerinnung gebracht wurde. Während des Gerinnungsvorgangs wurden die Nervenstümpfe durch Zug adaptiert und mit den Klebelösungen umgossen. Nach einigen Minuten war das entstandene Gerinnsel genügend zugfest, um die Anastomosen aneinander zu fixieren. GOLDFARB, TARLOV, BOJAR und WIENER (1943) führten wesentliche Untersuchungen über die Zugfestigkeit der Plasmanähte bei verschiedenen Fibrinogenkonzentrationen durch. TARLOV und BENJAMIN (1943) verwendeten autologes, heterologes und homologes Kaninchenplasma. Bei all diesen Klebeversuchen standen die Anastomosenstellen unter Spannung, es kam zu verstärkter Narbenbildung, was die Regeneration stark beeinträchtigte.

Die Verwendung künstlicher Klebstoffe zeigte zuerst erfolgversprechende Ergebnisse (FAUL, HEISS, STRUPPLER und BRENDL, 1965), (KLINE und HAYES, 1963), (HEISS und FAUL, 1965). Bei dem verwendeten Kunststoffkleber auf Zyanacrylsäurebasis polymerisieren die flüssigen Monomere, wenn man sie in dünner Schicht ausstreicht an der Luft zu festen Polymeren. BERGER, GANGLBERGER und MILLESI (1967) konnten jedoch im Langzeitversuch zeigen, daß dieser Nervenklebstoff bei Tieren mit längerer Überlebensdauer nicht befriedigen konnte, sondern zu gewebetoxischen Schäden wie Achsenzylinderdegenerationen und zu starker Narbenbildung führte (LEHMANN, LEONARD, HAYES, 1966).

Auf die Wichtigkeit spannungsfreier Adaption der Nervenstümpfe für die Güte der Regenerate wiesen schon HIGHET und HOLMES (1943) hin, indem sie die Entstehung einer Fibrose bei Dehnung des Nerven nachweisen konnten, welche die Regeneration entschei-

dend beeinträchtigt. Pathogenetisch wichtig für die Entstehung der Fibrose sind trophische Störungen des Nerven durch Streckung des ernährenden Gefäßsystems, es erfolgt aufgrund der longitudinalen Dehnung eine Lumeneinengung und Minderversorgung (DENNY BROWN, 1946), (DENNY BROWN und DOHERTY, 1945), (SMITH, 1966).

SEDDON (1943, 1954), NIGST (1955) und BUNNELL (1958) erstellten Tabellen, in denen sie die durch Nervenverlagerung, Mobilisierung und entlastende Gelenkstellung maximal überbrückbare Defekt- und Resektionslängen aufzeigten.

WEISS (1943, 1944), CAMPBELL und BASSETT (1956) sowie BÖHLER (1963) unternahmen dahingehend neue Versuche. Sie erprobten eine Einscheidung genähter Nerven mit gefriergetrockneten Arterien bzw. mit Millipore, einer Kunststoffolie, welche eine Narbenbildung vom umgebenden Gewebe her verhindern sollte. Es zeigte sich jedoch eine starke Bindegewebsproliferation sowie eine seröse Exsudation innerhalb der Einscheidung. Die Quelle bindegewebiger Proliferation lag also im Epineurium selbst. Auch KLINE und HAYES (1964), FREEMANN (1965), BRAUN (1966), sowie BERGER, MEISSL und SAMII (1970) führten Einscheidungen mit Folien und Röhrchen verschiedenster Materialien durch (Polyäthylentubus, Silikon- und Gelatinefilme, Mikroporen). Sie kombinierten Naht und Klebung abseits der eigentlichen Anastomosenstelle mit und ohne Einfügung eines Transplantats. Diese Versuche scheiterten an Fremdkörperreaktionen gegen diese Folien mit Bindegewebsproliferationen, und konnten die funktionellen Ergebnisse der nur genähten Transplantate keineswegs erreichen.

Mit der Einführung des Operationsmikroskops hielt eine verfeinerte mikrochirurgische Technik Einzug. SMITH (1964) nähte als

erster konventionell mit verbesserter Adaption unter dem Op-Mikroskop, mit MICHON (1964, 1969) begann die Ära der faszikulären Adaptionstechnik. Doch nicht überall fand diese neue Technik Freunde. BRAUN (1966) sprach sich dagegen aus, SEDDON (1968) und EDSHAGE (1964) fanden in ihr keine Verbesserung der Ergebnisse. Erst MILLESI konnte in gemeinsamen experimentellen Arbeiten mit BERGER und GANGLBERGER (1967) die eindeutige Überlegenheit der mikrochirurgischen Naht gegenüber der konventionellen nachweisen, die sich auch in klinischen Untersuchungen verifizieren ließ (GELDMACHER, 1969).

Die Vorteile liegen bei 16 - 40facher Vergrößerung in der exakteren Adaption, in besserem Auffrischen der Nervenstümpfe, schonenderem Operieren mit Verringerung der Traumatisierung, damit geringerer Narbenbildung und somit besseren Ergebnissen.

MILLESI (1969) brachte gegen diese Techniken der Defektverkürzung Einwände hinsichtlich der gestörten Durchblutungsverhältnisse bei ausgedehnten Mobilisierungen und der Dehnung des Nerven nach Wegfall der entlastenden Gelenkstellung. Er konnte nachweisen, daß infolge dieser Irritationen schon bestandene Regenerate wieder degenerierten. Deshalb forderte er als einzige Lösung für eine spannungsfreie Adaption die Einfügung eines Transplantats zwischen die beiden Nervenstümpfe, als kontinuierliche Leitschiene für die regenerierenden Axone.

Pionierleistungen auf dem Gebiet der Nerventransplantation vollbrachten BUNNELL und BOYES (1939), sowie SEDDON (1947). Anfänglich der konventionellen (noch nicht spannungsfreien) Nerven-naht unterlegene Ergebnisse wurden dahingehend fehlinterpretiert, daß die Regenerate zwei Anastomosenstellen zu durchwachsen hätten (YOUNG, HOLMES und SANDERS, 1940). Zu diesem Zeitpunkt war die Nerventransplantation die Ausnahme, man nahm sie

als letzten Ausweg zu Hilfe, wenn der Defekt so groß war, daß eine Adaption der Stümpfe ohne Transplantat unmöglich war. Auf diese damalige "Lückenbüßerfunktion" des Transplantats wies SEDDON (1968) hin. Erst nach und nach wurde die Nerven-
transplantation aus dieser Außenseiterstellung befreit und zeigte deutliche Verbesserungen der Regenerationsergebnisse. Der Nachteil der zwei Nahtstellen fällt demnach wesentlich weniger ins Gewicht, als der Nachteil einer Naht unter Spannung (MILLESI, 1969).

War mit der Interposition eines Transplantats die spannungsfreie Adaption der Stümpfe gesichert und Fibrosebildung von dieser Seite ausgeschaltet, so stand doch weiterhin die Narbenbildung als zentrales Hindernis für gute Axonregenerate im Mittelpunkt.

MATRAS, DINGES, LASSMANN und MAMOLI (1972) griffen in ihren Versuchen auf die Nervenklebung von YOUNG und MEDAWAR (1940) zurück, und klebten mit Fibrinogen und Thrombinkonzentraten bei Verwendung von Transplantaten und mikrochirurgischer Technik. Bei ihren Ergebnissen schnitten die Klebungen besser ab als die Kontrollgruppe der mikrochirurgischen Nähte.

Unsere Experimente zielten darauf ab, in einem Langzeitversuch mit einer Überlebensdauer von mindestens 80 Tagen bei Nerven-
transplantationen mikrochirurgische Nerven-
naht mit Nervenklebung auf Plasmabasis zu vergleichen. Somit sollten vor allem eventuell
spätpostoperativ auftretende Reaktionen untersucht werden, welche
anfänglich gute funktionelle Ergebnisse beeinträchtigen könnten.

Wir unterteilten demnach die operierten Tiere in zwei große Gruppen:

1. Die Nervennähte (20 Tiere)
2. Die Nervenklebungen, die sich aufsplitteten in
 - a) die Klebungen mit autologem Fibrinogen (24)
 - b) die Klebungen mit heterologem Fibrinogen (24).

a und b wurden mit bovinem Thrombinkonzentrat versetzt.

In einer weiteren Untergruppe verglichen wir die Klebungen mit autologem Fibrinogen mit einer Serie (10 Tiere), der bei der Operation Faktor XIII zur Fibrinstabilisierung zugesetzt worden war.

Außerdem untersuchten wir das Verhalten lyophilisierter, humaner Nerventransplantate im Vergleich zu autologen Transplantaten.

Als Beurteilungsmaßstab wählten wir die Verlaufsbeobachtung und die elektrophysiologische Leitfähigkeit der Nerven in vivo.

HERSTELLUNG DER KLEBELÖSUNGEN

1) AUTOLOGE KRYOPRÄZIPITATLÖSUNG

Das von jedem Tier benötigte Blut wurde mittels Herzpunktion gewonnen. Dazu wurden in eine 10 ml-Spritze jeweils ein ml 3,8 % Na-Citratlösung eingebracht und nach Punktion des Herzens 9 ml Blut bis zu einem Gesamtvolumen von zehn ml Citratblut aufgezogen. Durch nachfolgendes Zentrifugieren (30 Minuten bei 20°C und 2000 g) wurde das Plasma von den korpuskulären Elementen des Blutes getrennt. Anschließend wurde das gewonnene Plasma mit Hilfe einer Mischung aus 95 % Äthanol und Trockeneis schnell tiefgefroren und bei -30°C in der Tiefkühltruhe gelagert. Zur Verarbeitung ließen wir es 18-24 Stunden lang ganz langsam bei $+4^{\circ}\text{C}$ auftauen. Bei dieser Temperatur wurde es nun 30 Minuten lang bei 2000 g zentrifugiert. Am Boden des Reagenzglases kam es daraufhin zur Ausbildung eines Präzipitats, das durch Absaugen der darüberstehenden Lösung weiter isoliert wurde. Das so gewonnene Sediment wurde zunächst in physiologischer Kochsalzlösung, die 0,4 % Na-Citrat enthielt, im 40fachen Volumen gewaschen. Diese Waschlösung ist der zentrifugierten Citratplasmalösung isoton. Durch das Einbringen des Präzipitats in diese Lösung, konnte es von noch unlöslichen Anteilen, die mit abzentrifugiert worden waren, gereinigt werden.

Anschließend wurde das Präzipitat mit einer Platinöse aus der Waschlösung gefischt und bei einer Wasserbadtemperatur von 37°C in einem speziellen Medium gelöst. Dabei wurde genau doppelt soviel Lösungsmittel wie Sedimentvolumen benötigt.

Das Lösungsmedium enthielt pro Liter 13 g Glukose, 6,6 g Na-Citrat, 10 g Glycin und 3,4 g Na-Cl.

Nach zehn Minuten war der Lösungsvorgang weitgehend abgeschlos-

sen, nach 30 Minuten wurden bis dahin ungelöste Bestandteile durch Filtrieren entfernt. Die fertige Klebelösung wurde in zweiml-Einmalspritzen aufgezogen und bis zur Operation bei -30°C tiefgefroren.

2) HETEROLOGE FIBRINOGENLÖSUNG

Es handelt sich um humanes, also heterologes Fibrinogen (BEH-RING-WERKE), das uns als lyophilisierte Trockensubstanz (ein Gramm in einer Stichflasche) zur Verfügung stand.

Die Herstellung der Lösung war denkbar einfach: Wir fügten der Trockensubstanz soviel physiologische Kochsalzlösung zu, daß sie gerade in Lösung ging. Der Lösungsvorgang wurde durch Erwärmung im Wasserbad auf 37°C begünstigt. Es entstand eine bernsteinfarbene, visköse Lösung, die bei Wasserbadtemperatur gerade noch flüssig genug war, um durch eine großkalibrige Kanüle aufgetropft zu werden. Die Gesamtmenge der Lösung wurde in Einzelportionen zu je 0,5 ml aufgeteilt und bis zur Operation bei -30°C tiefgefroren. Außerdem wurde ein Teil für die Konzentrationsbestimmung mittels Immundiffusion abgezweigt (BECKER, RAPP, SCHWICK und STÖRIKO, 1968).

Die verwendeten Klebelösungen unterschieden sich wesentlich hinsichtlich ihrer Fibrinogenkomponente. Das Lyophilisat war von den Plasmakomponenten, welche die Fibrinbildung hemmen bzw. die Fibrinolyse aktivieren, weitgehend gereinigt. Im anderen Fall kam ein autologes Fibrinogenkonzentrat zur Anwendung, das speziell von jedem Tier aus dessen eigenem Blut hergestellt wurde.

Bei den meisten Methoden der Fibrinogenisolierung kommen vorwiegend chemische Zusätze (pH-Änderung, Aussalzen) zur Wir-

kung (KEKWICK, MACKAY und RECORD, 1955).

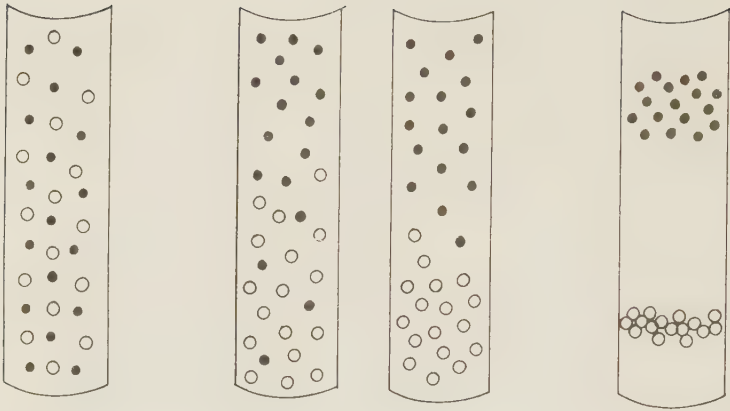
Wie bedienten uns der Technik der Kryopräzipitation, die POOL und SHANNON (1965) erstmals beschrieben. Diese Kryopräzipitate sind vorwiegend mit Faktor VIII der Blutgerinnung und mit Fibrinogen angereichert. Wegen des Gehalts an Faktor VIII finden sie bevorzugt in der Hämophiliebehandlung Verwendung.

Die Konzentrierung von Fibrinogen erfolgt mit Hilfe eines physikalischen Gradienten, der bei niedriger Temperatur wirksam wird. Fibrinogen und Faktor VIII besitzen bei dieser Temperatur ($+4^{\circ}\text{C}$) gegenüber den anderen Plasmoproteinen eine signifikant niedrigere Löslichkeit und sind durch Zentrifugieren als Präzipitat von ihnen zu trennen.

Der Löslichkeitsunterschied wird mittels eines Dichtegradienten wirksam, der sich wiederum infolge unterschiedlicher Hydratation bzw. differenten Wassergehalts der verschiedenen Proteine bei dieser Temperatur einstellt (J.B. IFFT, 1965). Bei einer Zentrifugengeschwindigkeit von 2000 g sowie einer Temperatur von $+4^{\circ}\text{C}$ erfolgt die Sedimentation der schwerlöslichen Proteine, während die anderen Plasmaproteine zum größeren Teil in Lösung bleiben.

Wesentlich für die Gewinnung des Kryopräzipitats ist die Behandlung des Plasmas vor dem Zentrifugieren:

Einem schnellen Tiefgefrieren folgt ein 24 Stunden langer, langsamer Auftauvorgang bei $+4^{\circ}\text{C}$. Während dieser Zeit stellt sich langsam ein Sedimentations-Gleichgewichtszustand ein, der Dichtegradient kann wirksam werden. Die leichten, löslichen Proteine steigen nach oben, die schweren, unlöslichen Proteine sinken zu Boden.



Schematische Darstellung der Ausbildung des Sedimentations-Gleichgewichts unter einem Dichtegradienten (nach J. B. IFFT, 1965).

KONZENTRATIONSBESTIMMUNG DER FIBRINOGENLÖSUNGEN

METHODE:

Die verwendeten Immundiffusionsplatten enthielten Antiserum in bestimmter Konzentration. Für unsere Messungen ist allein das Antifibrinogenkonzentrat interessant. Deshalb wurde die spezielle M-Partigen Fibrinogenplatte (Behringwerke) mit Antifibrinogen verwandt. Die Antigen-Antikörperreaktion nach Aufbringen der Fibrinogenlösung führte zur Ausbildung von Präzipitationsringen am Ort der Auftragung. Je nach Ausmaß dieser Reaktionen zeigten die Ringe verschiedene Durchmesser. Dieser Durchmesser, entsprechend dem Ausmaß der Reaktion, korreliert - da die Konzentration von Antifibrinogen auf der Platte konstant ist - allein mit der Konzentration des aufgetragenen Fibrinogens.

ERSTELLEN EINER EICHKURVE:

Dazu wird ein standardisiertes Serum mit bekannter Fibrinogenkonzentration in mehreren Verdünnungen in verschiedene Stanzlöcher der Immundiffusionsplatte eingefüllt. Nach Ablauf der Reaktion (Lagerung der Platte ca. 50 Stunden bei Raumtemperatur) wird der Durchmesser der Präzipitatkreise abgelesen. Das Quadrat dieses Durchmessers ist direkt proportional zur Konzentration an Fibrinogen. Mit Hilfe mehrerer Meßwerte (D^2) bei bekannten Konzentrationen (Standardlösungen) ist es möglich, eine Eichkurve mit der Beziehung aufzustellen

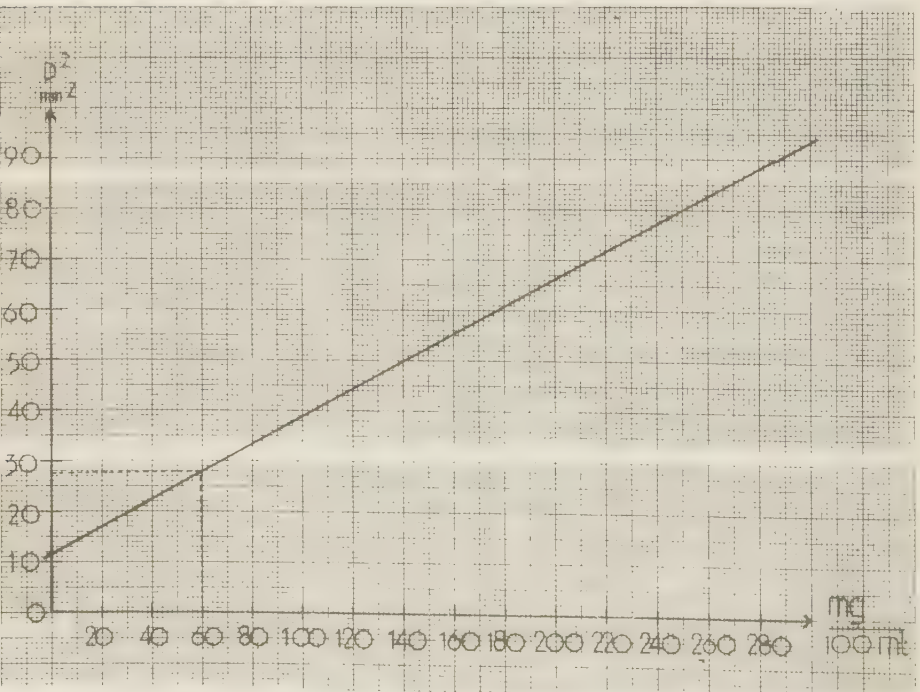
$$D^2 = \text{Ordinate zu mg / ml (Konzentration)} = \text{Abszisse}$$

ERMITTLUNG DER KONZENTRATION DES AUFGEBRACHTEN FIBRINOGENKONZENTRATS:

Die unbekannte Konzentration der - in die Stanzlöcher in verschiedenen Verdünnungen gebrachten - Klebelösung ist nun an der Eichkurve nach Eintragung des festgestellten Quadrats des Durchmessers des Präzipitatringes an der Abszisse abzulesen.

Als Ergebnis erhielten wir für die heterologe Klebelösung aus Humanfibrinogen eine Konzentration von 8,6 g%.

EICHKURVE



WERTETABELLE FÜR DIE EICKURVE

Stanz- loch	Konzentration in d. Verdünnung Verdünnung d. Standardserums	R ϕ	D	D ² mm ²	mg/100 ml (bekannt)
1	1 : 4 1 Teil Serum : 3 Teile NaCl	2,7	5,4	29,16	59
2	1 : 2 1 Teil Serum : 1 Teil NaCl	3,4	6,8	46,24	118
3	1 : 1 Serum unverdünnt	4,5	9	81	236

WERTETABELLE FÜR DIE KONZENTRATIONSERMITTLUNG
VON FIBRINOGEN AUS DER EICKURVE

Stanz- loch	Konzentration in d. Verdünnung Verdünnung der Klebelösung	R ϕ	D	D ² mm ²	g/100 ml (abgelesen)
1	1 : 50 10 μ l auf 0,5 ml	3,7	7,4	54,76	146 $\pm$ 7,3
2	1 : 50 10 μ l auf 0,5 ml	3,7	7,4	54,76	146 $\pm$ 7,3
3	1 : 50 0,1 ml auf 5 ml	4,2	8,4	70,56	202 $\pm$ 10,1
4	1 : 100 0,1 ml auf 10 ml	3	6	36,0	84 $\pm$ 8,4

Forts. der Tabelle von Seite -13-:

Stanz- loch	Konzentration in d. Verdünnung Verdünnung der Klebelösung	R ϕ	D	D ² mm ²	g /100 ml (abgelesen)
5	1 : 100 0,1 ml auf 10 ml	3,1	6,2	38,44	92 $\hat{=}$ 9,2
6	1 : 100 0,1 ml auf 10 ml	3,1	6,2	38,44	92 $\hat{=}$ 9,2
7	1 : 100 1,0 ml auf 100 ml	3,0	6,0	36,00	84 $\hat{=}$ 8,4
8	1 : 50 0,1 ml auf 5 ml	3,8	7,6	57,76	157 $\hat{=}$ 7,85
9	1 : 50 0,1 ml auf 5 ml	4,1	8,2	67,24	209 $\hat{=}$ 10,45
10	1 : 50 0,01 ml auf 0,5 ml	3,8	7,6	57,76	157 $\hat{=}$ 7,85
11	1 : 50 0,01 ml auf 0,5 ml	3,9	7,8	60,68	167 $\hat{=}$ 8,35

Als mittlere Konzentration für das Fibrinogen ergab sich aus den Immundiffusionsplatten und der Eichkurve eine Konzentration von 8,57 g/100 ml, also etwa 8,6 g%.

Während die Konzentration der heterologen Fibrinogenlösung standardisiert war und immunologisch bestimmt werden konnte, unterlag das autologe Konzentrat einer physiologischen Streubreite. Wegen der nur in sehr geringer Menge zur Verfügung stehenden autologen Lösung konnten wir nichts davon zu Konzentrationsmessungen abbringen, sondern benötigten alles zur Operation. Um dennoch eine Aussage über die Zusammensetzung machen zu können, stellten wir von sechs unoperierten Tieren in identischer Weise eine autologe Fibrinogenlösung her. Zur Bestimmung bedienten wir uns der selektiven Ausfällung von Fibrinogen mittels Thrombinlösung.

Als Methode wählten wir die photometrische Extinktionsmessung mit Hilfe der Biuret-Reaktion, wobei spezifisch Peptidbindungen nachgewiesen werden. So wurden in unserem Fall nach selektiver Isolierung des Fibrinogens als ausgefälltes Fibrin, und dessen Wiederauflösen in einem geeigneten Medium, nur die Peptidbindungen des Fibrins erfaßt. Dadurch erlauben sich genaue Rückschlüsse auf die Fibrinogenkonzentration der mit Thrombin versetzten Lösung (RICHTERICH, 1971).

Die photometrische Extinktionsmessung beruht auf der Beobachtung, daß verschiedene Lösungen verschiedene Durchlässigkeit für Licht aufweisen. Die Transmission, die in unserem Fall monochromatisch bei 546 nm gemessen wurde, wird logarithmisch in die Extinktion umgerechnet. Diese korreliert mit der Absorptivität des zu bestimmenden Stoffes für Licht in der betreffenden Lösung. Die Absorptivität (α) ist die für eine Stoffart experimentell ermittelte Konstante, die eine Aussage darüber macht, wieviel Licht ein Molekül dieses Stoffes absorbiert. Die ermittelte Extinktion hängt von der Anzahl lichtabsorbierender Moleküle ab. Die absolute Zahl dieser Teilchen wird bestimmt durch deren Konzentration (d.h. Anzahl pro Volumeneinheit) und durch das Volu-

men, das ihnen zur Verfügung steht. Schließlich ist noch die Schichtdicke d zu berücksichtigen, welche durch die Größe des Meßgefäßes bestimmt wird, durch das das monochromatische Licht fällt.

Die Extinktionsmessung verlief nach folgendem Schema:

Zuerst wurden 0,2 ml des autologen Fibrinogenkonzentrats in 1 ml physiologische NaCl-Lösung (0,9 % bzw. 0,154 molar) gebracht, der anschließend 1 ml Thrombinlösung zugesetzt wurde. Die Thrombinlösung (Konzentration 300 E/ml), die durch Auflösen der lyophilisierten Substanz in 0,9 % NaCl in der entsprechenden Konzentration hergestellt wurde, brachte das vorhandene Fibrinogen selektiv zur Ausfällung. Der Lösungsansatz wurde hierzu für 30 min auf 37 Grad im Wasserbad erwärmt.

Danach wurde die Lösung kurz tiefgefroren und während des langsamen Auftauens bei niedriger Temperatur das Fibringerinnsel mit einer Platinöse herausgefischt. Dieser Fibrinclot wurde nach ausgiebigem Waschen in physiologischer Kochsalzlösung und anschließendem Lufttrocknen wieder in Lösung gebracht. Der Lösungsvorgang in einem ml 3 % bzw. 0,75 molarer NaOH wurde durch Erwärmen auf 37 Grad auf eine halbe Stunde beschleunigt. Nach erfolgter Auflösung des Gerinnsels in der 3 %igen Natronlauge wurde ein ml Biuret-Reagenz zugegeben (Zusammensetzung des Biuret-Reagenz: K-Na-Tartrat 31,8 m, Cu-Sulfat 12,0 m, NaOH 200 m, K-Jodid 30,1 m, Harnstoff 6 m).

Nach Durchmischen dieser Lösung erfolgte die Extinktionsmessung bei 546 nm und Raumtemperatur (20°) innerhalb von 30 min mit einem Eppendorf-Photometer. In mehreren Messungen wurden jeweils drei verschiedene Küvetten in den Strahlengang gebracht:

a) die leere Meßküvette:

Sie bestimmt den Nullwert; diese Extinktion, die allein durch

das Einbringen der leeren Küvette in den Strahlengang hervorgerufen wird, muß bei den folgenden Messungen berücksichtigt werden. Dies geschieht durch Abgleichen des Skalenendes auf Null, wenn sich die leere Küvette im Lichtweg befindet.

b) die Leerwert - Küvette:

Sie enthält alle Lösungen in der selben Menge und Konzentration wie die Probelösung, außer dem gelösten Fibrin. Dafür enthält sie im entsprechenden Volumenanteil (0,04 ml) demineralisiertes Wasser. Ihre Extinktion wird als Leerwert $E (L)$ bezeichnet.

Bestandteile der Leerwertlösung: 1 ml 3 % NaOH
1 ml Biuret-Reagenz
0,04 ml demineralisiertes Wasser

c) die Probelösungs-Küvette:

Der Probeansatz besitzt dieselbe Zusammensetzung wie die Leerwertlösung, nur statt des demineralisierten Wassers das aufgelöste Fibrin: 1 ml 3 % NaOH

1 ml Biuret-Reagenz
das aufgelöste Fibringerinnsel

Ihre Extinktion wird mit $E (P)$ bezeichnet.

Die Konzentration des Fibrinogens als aufgelöstes Fibrin läßt sich nun nach folgender Formel errechnen:

$$K (F) = \frac{[E (P) - E (V)] \cdot E (V)}{[\alpha \times d] \cdot P (V)} \quad (g/100 ml)$$

$K (F)$ = Konzentration an Fibrinogen (g/100 ml)
 α = Absorptivitätskonstante für Serumproteine = 2,77
 d = Schichtdicke der Lösung, bestimmt durch die Meßküvette = 1 cm

E (P) = gemessene Extinktion der Probelösung

E (L) = ermittelter Leerwert

E (V) = Endvolumen bzw. Küvetteninhalt = 2,04 ml

P (V) = Probevolumen bzw. das Volumen an autologer
Fibrinogenlösung, das verarbeitet wurde = 0,2 ml

$$K (F) = \frac{E (P) - E (L)}{2,77 \times 1} \cdot \frac{2,04}{0,2} = [E (P) - E (L)] \times 3,68$$

$$K (F) = [E (P) - E (L)] \times 3,68 \text{ g\%}$$

Gemessene Extinktionswerte:

$$E (L) = 0,27 \quad E (P) = 1,11 \quad (1,11 - 0,27) \times 3,68 = K$$

$$K = 3,09 \text{ g\%}$$

$$E (L) = 0,25 \quad E (P) = 1,17 \quad (1,17 - 0,25) \times 3,68 = K$$

$$K = 3,4 \text{ g\%}$$

$$E (L) = 0,23 \quad E (P) = 0,91 \quad (0,91 - 0,23) \times 3,68 = K$$

$$K = 2,5 \text{ g\%}$$

$$E (L) = 0,24 \quad E (P) = 0,97 \quad (0,97 - 0,24) \times 3,68 = K$$

$$K = 2,7 \text{ g\%}$$

$$E (L) = 0,22 \quad E (P) = 0,845 \quad (0,845 - 0,22) \times 3,68 = K$$

$$K = 2,3 \text{ g\%}$$

$$E (L) = 0,24 \quad E (P) = 1,03 \quad (1,03 - 0,24) \times 3,68 = K$$

$$K = 2,91 \text{ g\%}$$

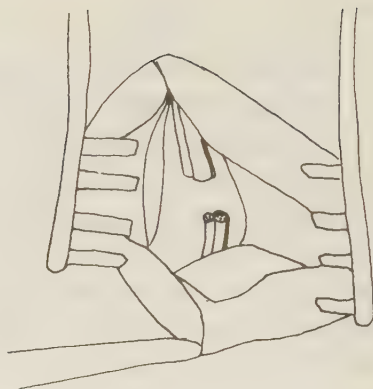
$$\text{Durchschnittliche } K (F) = 16,9 : 6 = 2,816 \text{ g\%}$$

OPERATIVE TECHNIK

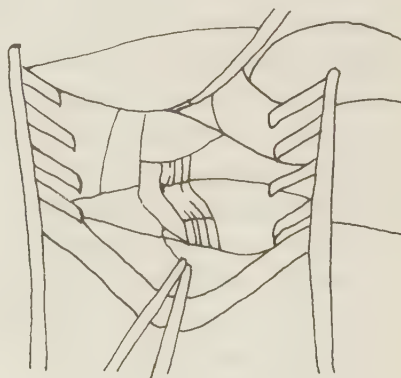
Als Versuchstiere wählten wir Kaninchen annähernd gleichen Alters und Gewichts (3400-3800 g). Alle Tiere erhielten präoperativ 1,0 - 1,5 ml Nembutal-Na in die Ohrvene injiziert. Diese Methode zeigte sich der intraperitonealen und intramuskulären Applikation durch einen schnellen Wirkungseintritt und sofortige tiefe Narkose überlegen. Der Nachteil bestand in einer starken Atemdepression, die leicht zum Atemstillstand führte. Bei Bedarf wurde die Narkose vertieft und die Narkosemenge bis auf maximal 1 ml/kg Körpergewicht erhöht.

Das Operationsgebiet wurde vor der Narkose im Bereich beider Oberschenkel großzügig vom Steiß bis zum Knie rasiert und mit einer Enthaarungscreme epiliert. Nach Eintritt der Narkosewirkung wurden die Tiere in Bauchlage an allen Extremitäten in Streckstellung fixiert, die enthaarten Stellen mit Merfentinktur desinfiziert, und die Umgebung des Op-Gebietes steril abgedeckt.

Der ca. 6 - 8 cm lange Hautschnitt erfolgte am lateralen Oberschenkelrand in einer gedachten Linie zwischen Steißbein und distalem Femurende. Nach Koagulation der angeschnittenen Hautgefäße suchten wir am seitlichen Oberschenkel die Muskelloge zwischen m. biceps femoris und m. vastus lateralis auf. Nach Eröffnung der Faszie an dieser Stelle und anschließend sorgfältiger, stumpfer Präparation, gelang es, den unter diesen Muskeln verlaufenden Stamm des n. ischiadicus auszumachen. Nach Verlängerung des Faszienschnittes auf ca. 5 cm wurde der spaltförmige Zugang zum n. ischiadicus durch Einbringen zweier Spreizer zwischen die lateralen Oberschenkelmuskeln rautenförmig erweitert. Nach vorsichtiger Mobilisierung und sorgfältiger Darstellung verlief der Nerv quer durch das rautenförmige Operationsfeld, jeder Manipulation ohne Schwierigkeiten zugänglich. Nach glatter Durchtrennung des Nervenstammes mit einer Op-Schere wichen die beiden Nervenstümpfe auf eine Dehiszenz von 1 bis 2,5 cm auseinander.



Dehiszenz der Nervenstümpfe sofort nach der Durchtrennung.
Am proximalen Stumpf ist deutlich das Vorquellen der Faszikel-
bündel zu sehen.



Spannungsfreies Einpassen des Transplantats, die Faszikelbündel
stehen exakt aufeinander. (Der Knick erscheint durch die optische
Verkürzung).

Um diese Dehiszenz spannungsfrei zu decken, wurde vom n. ischiadicus der Gegenseite ein Stück entnommen, das mindestens 15 % länger war als der Defekt (MAURER, SCHMID, 1971). Das präparative Vorgehen zur Gewinnung des autologen Transplantats erfolgte nach dem beschriebenen Schema.

Der proximale und periphere Nervenstumpf sowie beide Transplantatenden wurden mit Hilfe einer Rasierklinge anschließend so angefrischt, daß hervorquellende Faszikel reseziert wurden und plane Schnittflächen entstanden. Infolge der Nervendurchtrennung aufgetretene, kleine Blutungen wurden gestillt und alle, z. B. durch Blutgerinnsel entstandene Verunreinigungen der Kontaktflächen mit Hilfe physiologischer NaCl-Lösung entfernt.

Nach Verkürzung des Transplantats auf die exakt benötigte Länge erfolgte dessen Einfügung zwischen die Nervenstümpfe, sowie die genaue spannungsfreie Adaption der Faszikelgruppen des n. tibialis und n. peroneus. Auf die Wiederherstellung des ramus cutaneus wurde wegen des sehr geringen Kalibers verzichtet. Alle Arbeiten am Nerven erfolgten unter dem Operationsmikroskop. Die Fixierung der proximalen und distalen Anastomose gegen Zugwirkung erfolgte bei den verschiedenen Gruppen in unterschiedlicher Weise.

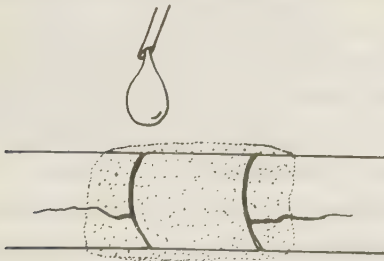


Bei neun Tieren wurde die proximale und distale Anastomosenstelle durch jeweils zwei epineurale Nähte zugfest miteinander verbunden. Als Nahtmaterial diente Nylonfaden dünnster Stärke. Die Nähte wurden mit mikrochirurgischem Instrumentarium unter dem Operationsmikroskop durchgeführt, wobei auf optimale Adaption der Faszikelgruppen geachtet wurde.

Die Anastomosenstellen der nächsten Gruppe wurden durch die beschriebenen Lösungen - Fibrinogen und Thrombin - mit Hilfe eines resultierenden Fibringerinnsels zugfest geklebt. Dabei wurden auf jede Klebestelle epineural ein bis zwei Tropfen hochkonzentrierte, bovine Thrombinlösung (300 Einheiten/ml) gebracht, die mit dem dazu aufgetropften Fibrinogenkonzentrat innerhalb kurzer Zeit ein sichtbares Koagel bildete, das nach wenigen Minuten bereits intermittierenden Zügen an den Nervenstümpfen standhielt. Bei den Klebungen wurde der Operationstisch jeweils im nötigen Winkel geneigt, um eine horizontale Stellung des Operationsgebietes zu gewährleisten und damit ein Abfließen der Klebelösungen zu verhindern.

Wir benutzten unterschiedliche Klebelösungen: Heterologes Fibrinogen mit einer standardisierten Konzentration von 8,6 g%, autologes Fibrinogen mit unterschiedlichen Konzentrationen (Mittelwert 2,8 g%). Abhängig von Art und Konzentration der verwandten Fibrinogenlösung zerfiel die Gruppe der Nervenklebungen in zwei Untergruppen.

Die bei zwölf Tieren angewandte autologe Fibrinogenlösung mit einer durchschnittlichen Konzentration von 28 mg/ml wurde in einer Menge von sechs bis acht Tropfen auf den Epineuralmantel des adaptierten Nerven von oberhalb der proximalen bis unterhalb der distalen Anastomose aufgetropft. Der nach Zugabe von Thrombin



entstandene Fibrinclott legte sich wie ein dünner, durchsichtiger Film über das ganze Transplantat und die beiden Anastomosenstellen. Ein Kontakt der Klebelösungen mit dem

darunterliegenden Bindegewebe wurde während der Operation nicht verhindert. Dadurch konnte sich das Gerinnsel während der Fibrinogener.-Thrombin-Reaktion am Bindegewebe der Umgebung festheften.

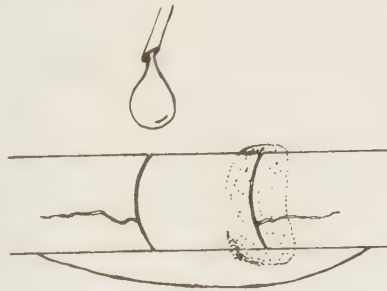
Einer Gruppe von Tieren wurde außer den beschriebenen Klebelösungen nach der Fibrinbildung zwei Tropfen eines Faktor-XIII-konzentrats (Behringwerke) zugesetzt. Damit sollte durch gezielte Fibrinstabilisierung (Vernetzung der langkettigen Fibrinmoleküle durch Querverbindungen) einer vorzeitigen Fibrinolyse vorgebeugt werden.

Bei der Verwendung des heterologen Fibrinogenkonzentrats (8,6 g%) mußte dieses im Wasserbad auf 37 Grad Celsius erwärmt werden, um gerade so viskös zu sein, daß es durch eine großkalibrige Kanüle aufgetropft werden konnte. Wegen des sehr hohen Gehaltes an Fibrinogen brachten wir auf die Epineuralhüllen jeder Anastomosenstelle nur einen bis maximal zwei Tropfen. Außerdem wurde während der Klebung ein Kontakt

der Lösungen mit dem umgebenden Gewebe durch das Unterlegen einer Aluminiumfolie verhindert.

Die Ausdehnung des bei diesen Klebungen entstandenen Fibrinmantels war wesentlich kleiner. Er bedeckte nur die Anastomosenstellen und ließ das Transplantat frei. Die Alufolie

wurde ca. 10 Minuten nach der Klebung vorsichtig entfernt. Wegen der hohen Fibrinogenkonzentration wurde auf die Anwendung von Faktor XIII verzichtet. Einem letzten Test auf Zugfestigkeit folgte



der schichtweise Verschuß des Wundgebiets.

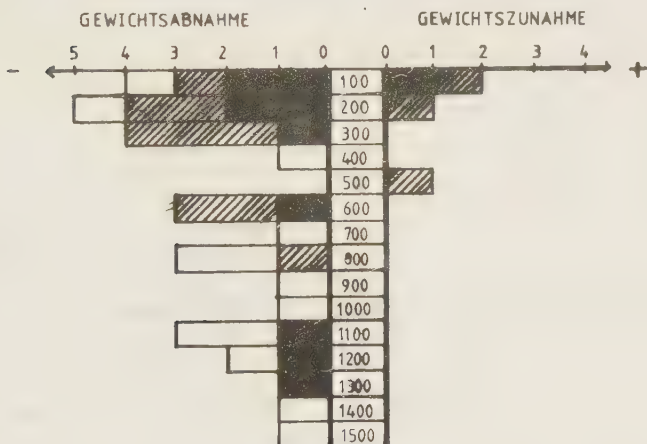
Wir führten die gleiche Anzahl der Operationen (10 Nähte, 12 autologe Klebungen, 12 heterologe Klebungen) in derselben Technik mit lyophilisierten Nerventransplantaten durch. Es handelt sich dabei um humanes Nervengewebe, das wir vor der Operation in physiologischer Kochsalzlösung aufweichten.

Postoperativ wurden die Extremitäten der Tiere durch keinerlei Maßnahmen ruhiggestellt.

VERLAUFSBEGUTACHTUNG

Während der postoperativen Überlebensperiode wurden die Tiere regelmäßig auf makroskopisch auffallende Befunde hin untersucht. Als Parameter wählten wir Gewichtsveränderungen, Zeitpunkt des Auftretens von Ulcerationen an den operierten Extremitäten, sowie Durchmesser dieser Geschwüre, wie auch die Funktionsrückkehr der operierten Extremitäten.

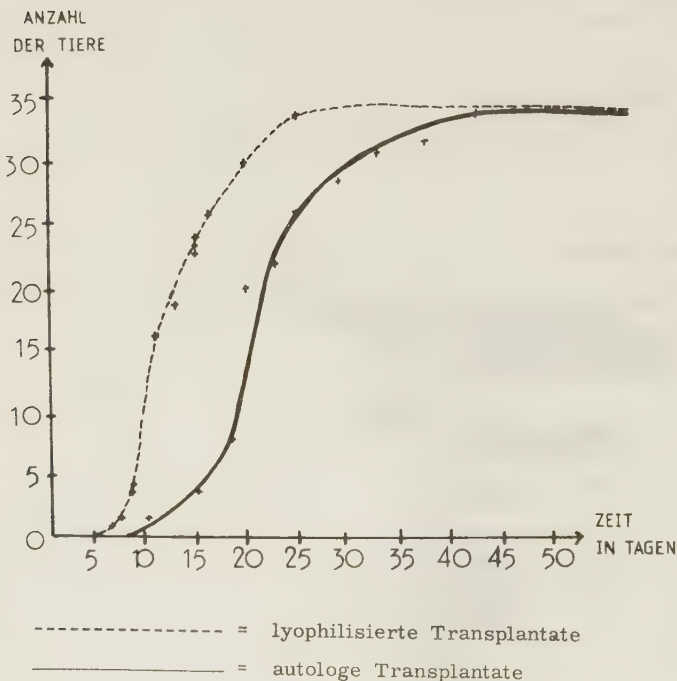
Bei fast allen Tieren kam es zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Gewichtsabnahme. Dabei nahmen die heterolog geklebten Tiere geringfügig weniger ab als die genähten. Die größte Gewichtsabnahme fand sich bei den autolog geklebten Kaninchen. Allerdings läßt sich aus der Veränderung des Gewichts keine Korre-



- = Naht
- = autologe Klebung
- = heterologe Klebung

lation mit der Art der durchgeführten Operation erkennen. In der grafischen Darstellung sind nur die Tiere mit autologen Transplantaten erfaßt.

Der Begutachtung der Ulcerationen maßen wir eine größere Bedeutung bei der Verlaufsbeobachtung hinsichtlich Alternationen der Gewebstrophik bei. Im folgenden Schema untersuchten wir Zeitpunkt



des Auftretens der Geschwüre an den Extremitäten im Vergleich der autologen mit den lyophilisierten Transplantaten. Dabei unterschieden wir nicht nach der Art der Operationen. Am 40. Tag nach der Operation hatten alle Tiere Ulcera.

Bei den lyophilisierten Transplantaten bildeten sich wesentlich früher Erosionen aus, die schließlich immer zu ausgedehnteren Ulcerationen führten. Für diese unterschiedlichen Befunde dürften verschieden starke trophische Veränderungen maßgeblich sein, die im betroffenen Gebiet die normalen Funktionen der Haut samt ihrer Anhangsgebilde herabsetzten, und sie somit gegen jede Art von Affektionen anfälliger machten (Haarausfall, Atrophie der Hautschichten, vasomotorische Störungen, Verminderung bzw. Ausfall von Abwehrmechanismen und Schutzreflexen) (NIGST, 1955).

In einer weiteren Tabelle schlüsselten wir das vorhergehende Schema nach der Art der Operationen auf, um eventuelle Unterschiede innerhalb der Transplantatgruppen zu ermitteln.

Anzahl der aufgetretenen Dekubitalgeschwüre nach der Zeit (in Tagen):

Zeit in Tagen:		10	20	30	40
Naht	autologes Transplantat	-	7	2	1
Naht	lyophilisiertes Transplantat	4	4	2	-
Klebung	autologes Transplantat	-	11	10	3
Klebung	lyophilisiertes Transplantat	8	12	4	-
Klebung	autologes Fibrinogen autologes Transplantat	-	7	4	1

Forts. der Tabelle Seite -28-

Forts. der Tabelle von Seite -27-:

Zeit in Tagen:		10	20	30	40
Klebung	heterologes Fibrinogen				
	autologes Transplantat	-	4	6	2
Klebung	autologes Fibrinogen				
	lyophilisiertes Transplantat	5	5	2	-
Klebung	heterologes Fibrinogen				
	lyophilisiertes Transplantat	3	7	2	-

Während sich innerhalb der autologen Transplantate die heterologe Klebetechnik als die günstigste erwies, zeigte sich bei den lyophilisierten Implantaten keine Differenzierung hinsichtlich der Art der Operation.

Den Durchmesser der Geschwüre am Ende der Überlebenszeit spiegelt folgende Tabelle wieder:

Ulcera		○	○	○	○	○	○
Durchmesser in cm		6	5	4	3	2	1
Autologe Transplantate		4	11	8	5	3	3
Lyophilisierte Transplantate		11	18	2	-	1	2
Naht	autologe Transplantate	-	2	4	2	-	2
Naht	lyophilisierte Transplantate	4	5	-	-	-	1
Klebung	autologe Transplantate	4	9	4	3	3	1
Klebung	lyophilisierte Transplantate	7	13	2	-	1	1
Klebung	autologes Fibrinogen autologe Transplantate	3	6	1	1	1	-
Klebung	autologes Fibrinogen lyophilisierte Transplantate	4	6	1	-	1	-
Klebung	heterologes Fibrinogen autologe Transplantate	1	3	3	2	2	1
Klebung	heterologes Fibrinogen lyophilisierte Transplantate	3	7	1	-	-	1

Die Größe der Ulcerationen nahm mit der Länge des postoperativen Beobachtungszeitraum bei den operierten Tieren ständig zu, es zeigten sich keine Rückbildungstendenzen. Deutlich erscheint der Unterschied zwischen den beiden Transplantatgruppen, die Lyophilisate blieben weit hinter den autologen Implantaten zurück. Hinsichtlich der Operationstechnik schnitt diesmal die Naht am besten ab. Zu dem bereits erwähnten Aspekt der trophischen Veränderungen und der damit verbundenen schnelleren bzw. langsameren Ulceration kommt noch die Einbuße an aktiver Beweglichkeit und mangelnde Funktionsrückkehr, die eine entlastende Stellung zur Schonung der verletzten Extremität erzwang.

Die von uns mit der Funktionsrückkehr des Nerven erwartete Rückbildung der Ulcerationen blieb aus. Da aber auch bei einer Kontrollgruppe nicht operierter Tiere, die unter denselben Bedingungen gehalten wurden, geringgradige Ulcerationen auftraten, die ebenfalls persistierten, ist die ausbleibende Heilung zum großen Teil auf externe Faktoren zurückzuführen. Die Tiere wurden aus pflegetechnischen Gründen in Einzelkäfigen mit durchlöcherten Stahlböden gehalten, an denen sich die Tiere immer wieder verletzen konnten. Die von anderen Autoren beschriebene Rückbildung der Geschwüre geschah bei Tierhaltung in heugepolsterten Käfigen.

Nach der Operation fanden sich bei allen Tieren Denervierungszeichen. In regelmäßigen Abständen wurden während des postoperativen Beobachtungszeitraums die Extremitäten auf zurückkehrende Beweglichkeit untersucht. Sie erfolgte analog der Axonregeneration in unterschiedlichem Ausmaß: Je mehr neuprolifizierte Nervenfasern die Anastomosenstellen und das Transplantat passieren und die motorischen Endplatten erreichen konnten, umso besser gestaltete sich die zurückkehrende Motilität. Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluß über die unterschiedliche motorische Funktionsrückkehr am Ende der Überlebenszeit. Die schlechtesten Ergebnisse fanden sich bei den lyophilisierten Transplantaten. Hier kam es zu keiner Funktionsrückkehr, sondern zur Ausbildung von Kontrakturen und Lähmungen mit Inaktivitätsatrophie der Muskulatur. Bei den mit autologen

Volltransplantaten versorgten Tiere kam es in den meisten Fällen zu einer Rückkehr der Beweglichkeit, die Nervennähte schnitten hierbei wieder etwas besser ab. Die bei einigen Fällen dieser Gruppe ausgebliebene Funktionsrückkehr dürfte durch eine postoperativ entstandene Dehizensz oder die Ausbildung einer Anastomosennarbe zu erklären sein.

		schlaaffe Läh- mung	Kontrak- tur	Beweglichkeit	
				einge- schränkt	gut
Autologe Transplantate		2	3	16	13
Lyophilisierte Transplantate		19	12	3	-
Naht	autologe Transplantate	-	1	4	5
Naht	lyophilisierte Transplantate	4	4	2	-
Klebung	autologe Transplantate	2	2	12	8
Klebung	lyophilisierte Transplantate	15	8	1	-
Klebung	autologes Fibrinogen	2	1	8	1
	autologe Transplantate				
Klebung	autologes Fibrinogen	8	4	-	-
	lyophilisierte Transplantate				
Klebung	heterologes Fibrinogen	-	1	4	7
	autologe Transplantate				
Klebung	heterologes Fibrinogen	7	4	1	-
	lyophilisierte Transplantate				

MESSUNG DER NERVENLEITGESCHWINDIGKEIT

Wesentliche Merkmale für eine erfolgreiche Nerven-Transplantation sind Wiederherstellung motorischer und sensorischer Funktionen. Uns interessierte bei unserem Versuchsaufbau weniger die sensorische Funktion, da sich für sie beim Tier außer einer nozizeptiven Reaktion sehr schlecht einheitliche, abstufbare Parameter finden lassen. Deshalb konzentrierten wir uns auf die Untersuchung der motorischen Funktion. Die makroskopisch - physikalische Begutachtung von Vorhandensein, Umfang und Kraft bestimmter Bewegungen des betroffenen Innervationsgebietes wurde in der Verlaufsbeobachtung beschrieben. Mit Hilfe der elektrophysiologischen Untersuchung konnte die Funktionsrückkehr der operierten Nerven nicht nur qualitativ, sondern quantitativ beschrieben werden.

Als Parameter für diese Prüfung wählten wir die Nervenleitgeschwindigkeit, die mit der Dicke eines Nerven bzw. dem Querschnitt des funktionstüchtigen Nervengewebes korreliert.

Mit diesen Messungen konnten wir feststellen

- ob überhaupt funktionstüchtige Regenerate durchgesproßt waren,
- wieviel Axone durchgewachsen waren, wie groß ihre Dichte war,
- wie stark der Nerv durch Narbenbildung oder sonstige degenerative Prozesse funktionell beeinträchtigt war.

Die Messungen fanden in vivo am narkotisierten Tier statt, nachdem der Nerv über eine genügend lange Strecke freipräpariert worden war. Die Methode entsprach dabei dem Vorgehen bei der Operation.

Vorhergehende Meßversuche am herausgenommenen Nerv - Muskel-Präparat in vitro waren gescheitert.

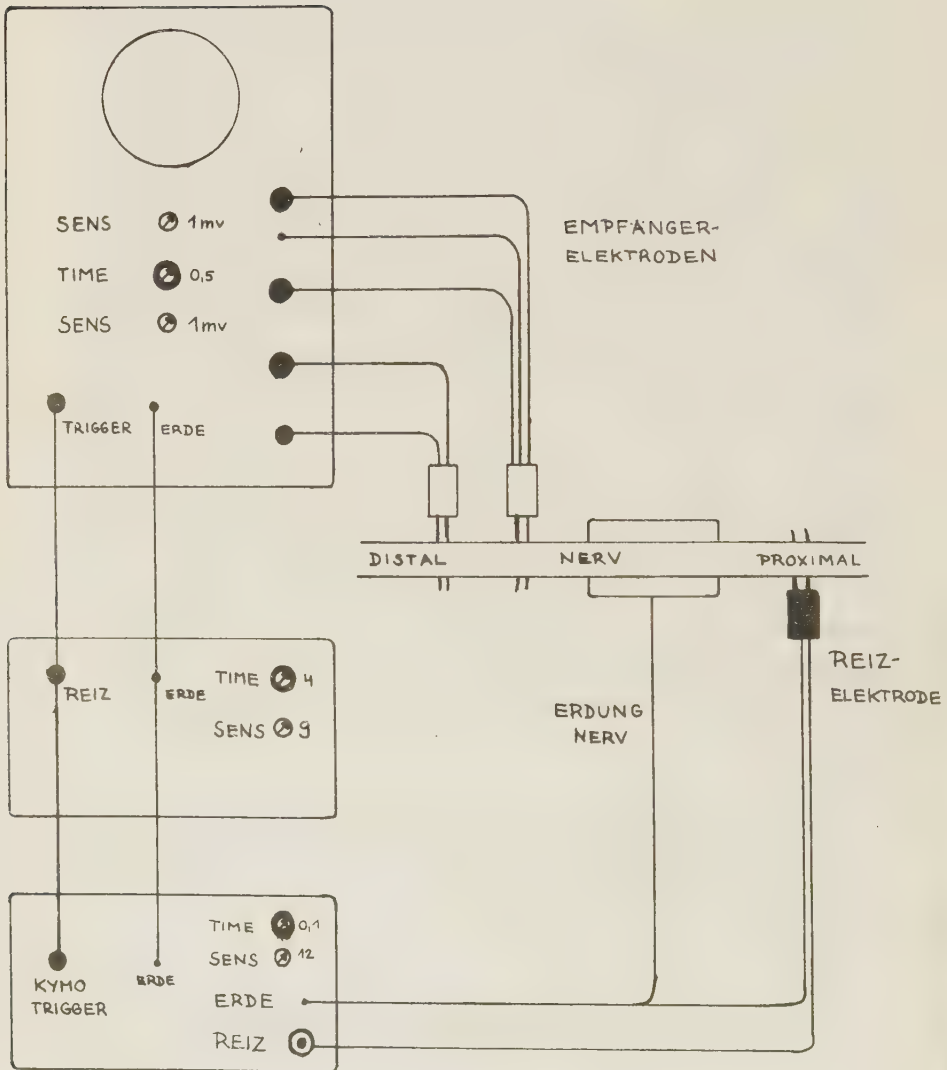
Während der Messung versuchten wir, mit physiologischer NaCl-Lösung das physiologische Milieu des umgebenden Gewebes für den Nerven zu erhalten.

Die Apparatur gliederte sich in zwei Reizgeräte und einen Zweikanal-oszillographen, auf dem die Erregung der beiden bipolaren Empfänger-elektroden in zwei Kurvenbildern sichtbar gemacht werden konnte. Der elektrische Schaltplan war folgendermaßen aufgebaut: Das eine Reiz-gerät triggerte sowohl die Kippschwingungen des Oszillographen wie auch das zweite Reizgerät in gleichzeitigen, identischen Impulsen. Das zweite Reizgerät gab den Impuls in variabler Reizstärke und Reizdauer an die bipolare Reizelektrode weiter. Durch diese Triggerschaltung konnte erreicht werden, daß genau in dem Moment eine Kippschwingung über den Oszillographenschirm lief, in dem das zweite Reizgerät durch den erhaltenen Triggerimpuls einen Reiz zur Reizelektrode aussandte. Die Reizantwort in Form der Aktionspotentiale erschien dann auf dem Bildschirm.

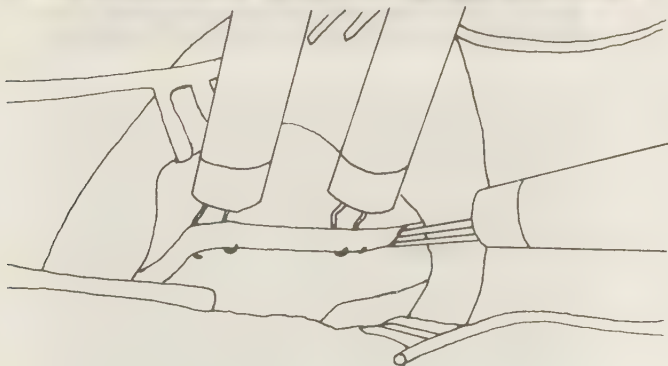
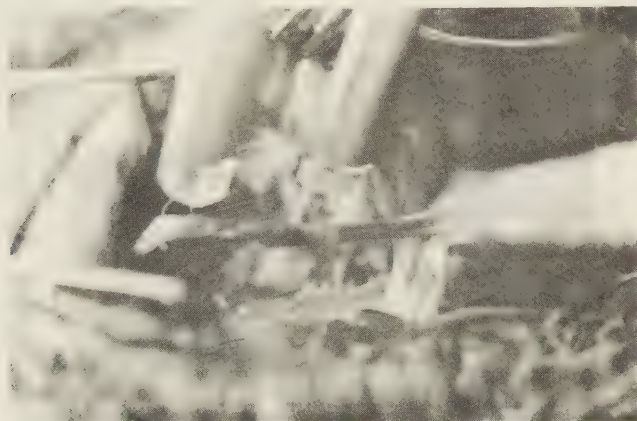
Die Aktionspotentiale konnten durch Veränderung der Kippgeschwindigkeit, d. h. der Schnelligkeit, mit der der Kathodenstrahl über den Bildschirm lief, maßstabsgetreu mehr oder weniger gestreckt werden. Der Oszillographenbildschirm war mit einer metrischen Skala versehen, die es ermöglichte, die Streckendifferenz zwischen den beiden Aktions-potentialen der proximalen und distalen Elektrode auszumessen. Diese Distanz - korreliert mit der Kippgeschwindigkeit - entsprach der Zeit, die der Reiz brauchte, um von der proximalen zur distalen Elektrode zu gelangen.

Man brauchte den Abstand der beiden bipolaren Elektroden auszumessen, die Kippgeschwindigkeit festzustellen und die Differenz zwischen beiden dargestellten Aktionspotentialen abzulesen. Die Nervenleitgeschwindigkeit errechnete sich demnach über folgende Formel:

$$v = \frac{s}{t} = \frac{\text{Abstand der Elektroden}}{\text{Abstand der Aktionspotentiale} \times \text{Kippgeschwindigkeit}}$$



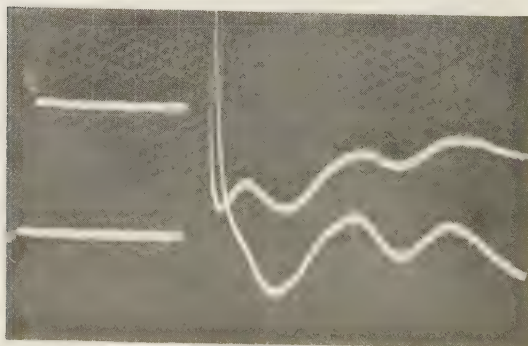
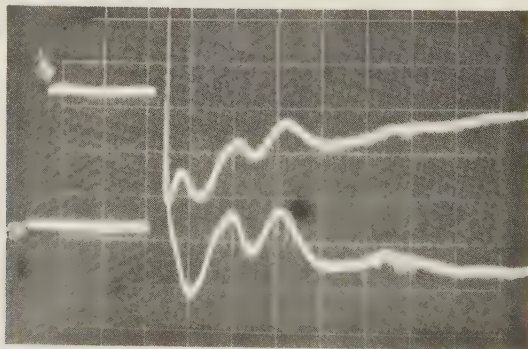
Zur Messung wurde das narkotisierte Tier in Bauchlage auf einem speziellen Op-Tisch an allen vier Extremitäten in Streckstellung fixiert. An dem, über eine ca. zehn cm lange Strecke dargestellten und sorgfältig mobilisierten Nerven wurde möglichst weit proximal eine bipolare Reizelektrode angebracht. Dann wurde der Nerv in zwei bipolare, gabelförmig gebogene Silberdrahtelektroden eingehängt, von denen sich eine proximal, die andere distal des Transplantats befand. Damit war eine Messung über die gesamte Transplantatstrecke möglich. Dies erschien uns aussagekräftiger, als eine fraktionierte Messung über den einzelnen Anastomosen bzw. vor der proximalen und nach der distalen.



ZAHLENBEISPIEL

Elektrodenabstand	cm	1,4
Abstand der Aktionspotentiale	cm	2,0
Kippgeschwindigkeit	$\frac{\text{msec}}{\text{cm}}$	0,2
Abstand der Aktionspotentiale x Kippgeschwindigkeit	msec	0,4
Nervenleitgeschwindigkeit	$\frac{\text{m}}{\text{sec}}$	$\frac{1,4 \text{ cm}}{0,4 \text{ msec}} = \frac{14 \text{ cm}}{4 \text{ msec}} = \frac{140 \text{ m}}{4 \text{ sec}} = 35 \text{ m/sec}$

Die Aktionspotentiale der Reizantwort splitteten sich durch die unterschiedlich schnell leitenden Nervenfasern in mehrere Gipfel auf. Wir verglichen dabei immer die Aktionspotentiale der A α Fasern, die als erste erschienen und aufgrund ihres Aussehens und ihrer Größe die deutlichsten Messungen zuließen.



Berechnung der Nervenleitgeschwindigkeiten aus dem gewählten Elektrodenabstand der beiden Empfänger Elektroden und dem gemessenen Zeitbedarf für die Reizantwort.

Für jeden Nerven wurden vier bis sechs Messungen durchgeführt und daraus die durchschnittliche Nervenleitgeschwindigkeit ermittelt.

HETEROLOGE KLEBUNG

Elektroden Abstand in cm	Zeit- bedarf in msec	NLG in m/sec	$\overline{\text{NLG}}$ in m/sec
2,2	1,0	22,0	21,5
2,4	1,1	21,8	
1,9	0,9	21,1	
2,3	1,1	20,9	
1,3	0,6	21,7	
2,2	1,0	22,0	22,6
2,5	1,1	22,7	
1,8	0,8	22,5	
1,6	0,7	22,8	
2,3	1,0	23,0	
2,8	1,2	23,3	23,1
2,4	1,0	24,0	
2,2	1,0	22,0	
2,5	1,1	22,7	
1,9	0,8	23,7	
3,0	1,6	18,8	18,5
2,6	1,4	18,6	
2,0	1,1	18,2	
1,8	1,0	18,0	
1,5	0,8	18,8	
2,7	1,1	24,5	25,0
1,3	0,5	26,0	
2,2	0,9	24,4	
2,0	0,8	25,0	

AUTOLOGE KLEBUNG

Elektroden Abstand in cm	Zeit- bedarf in msec	NLG in m/sec	$\overline{\text{NLG}}$ in m/sec
2,4	1,4	17,1	17,0
2,2	1,3	16,9	
2,0	1,2	16,6	
2,5	1,4	17,9	
2,3	1,4	16,4	
2,4	1,3	18,5	19,0
2,0	1,1	18,2	
1,9	1,0	19,0	
2,2	1,1	20,0	
2,5	1,3	19,2	
1,6	0,9	17,7	18,5
1,7	0,9	18,9	
1,3	0,7	18,6	
2,1	1,1	19,1	
2,0	1,1	19,1	
1,7	1,0	17,0	18,0
1,6	0,9	17,7	
1,8	1,0	18,0	
2,1	1,1	18,7	
1,3	0,7	18,6	
2,4	1,5	16,0	16,0
2,7	1,8	15,0	
1,6	1,0	16,0	
2,2	1,3	16,9	

Forts. der Tabelle von Seite -38-:

HETEROLOGE KLEBUNG

Elektro- den Abstand in cm	Zeit- bedarf in msec	NLG in m/sec	$\overline{\text{NLG}}$ in m/sec
2,2	0,9	24,4	25,0
2,3	0,9	25,5	
2,4	1,0	24,0	
2,6	1,0	26,0	
1,7	0,7	24,3	23,6
2,0	0,9	22,2	
1,8	0,8	22,5	
2,2	0,9	24,4	
0,9	0,4	22,2	
1,0	0,4	25,0	

AUTOLOGE KLEBUNG

Elektro- den Abstand in cm	Zeit- bedarf in msec	NLG in m/sec	$\overline{\text{NLG}}$ in m/sec
2,4	1,0	24,0	23,0
2,3	1,0	23,0	
2,1	0,9	23,3	
2,5	1,1	22,7	
2,3	1,2	19,2	19,0
2,3	1,3	17,7	
2,5	1,3	19,2	
2,4	1,2	20,0	

NÄHTE

Elektro- den Abstand in cm	Zeit- bedarf in msec	NLG in m/sec	$\overline{\text{NLG}}$ in m/sec
1,4	0,5	28,0	26,1
1,3	0,5	26,0	
2,5	1,0	25,0	
2,0	0,8	25,0	
2,0	0,7	28,6	
2,4	1,0	24,0	
2,4	1,0	24,0	23,0
1,8	0,8	22,5	
1,7	0,7	22,6	
1,4	0,6	23,3	
3,2	1,4	22,8	

STANDARDWERTE

Elektro- den Abstand in cm	Zeit- bedarf in msec	NLG in m/sec	$\overline{\text{NLG}}$ in m/sec
1,4	0,4	35,0	35,0
2,5	0,7	35,7	
1,7	0,5	34,0	
2,4	0,7	34,3	
2,7	0,8	33,8	
1,5	0,4	37,5	
1,1	0,3	36,6	36,0
2,5	0,7	35,7	
1,4	0,4	35,0	
1,5	0,4	37,5	
2,8	0,8	35,0	

Forts. der Tabelle Seite -40-

Forts. der Tabelle von Seite -39-:

NÄHTE

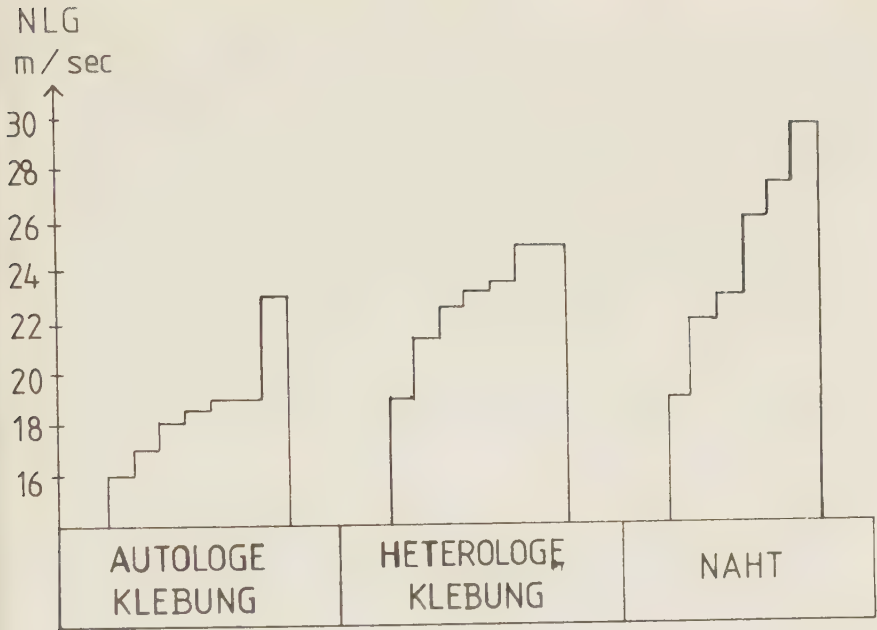
Elektro- den Abstand in cm	Zeit- bedarf in msec	NLG in m/sec	$\overline{\text{NLG}}$ in m/sec
3,5	1,3	26,9	27,4
2,2	0,8	27,5	
2,7	1,0	27,0	
3,3	1,2	27,5	
3,4	1,2	28,3	
3,5	1,5	23,3	22,3
3,4	1,6	21,3	
3,2	1,4	22,8	
3,3	1,5	22,0	
3,1	1,4	22,1	
3,5	1,2	29,1	28,75
3,4	1,2	28,3	
2,6	0,9	28,9	
2,3	0,8	28,7	

STANDARDWERTE

Elektro- den Abstand in cm	Zeit- bedarf in msec	NLG in m/sec	$\overline{\text{NLG}}$ in m/sec
1,7	0,5	34,0	34,0
1,4	0,4	35,0	
2,0	0,6	33,3	
2,4	0,7	34,3	
3,0	0,9	33,3	
1,5	0,4	37,5	37,6
1,9	0,5	38,0	
2,3	0,6	38,3	
2,2	0,6	36,6	
2,2	0,6	36,6	
1,5	0,4	37,5	36,0
1,7	0,4	34,0	
2,8	0,8	35,0	

Bei den Versuchsergebnissen interessierte vor allem der Vergleich zwischen Nervennaht und Nervenklebung. Innerhalb der Klebegruppe findet sich eine weitere Unterteilung in Nerven, die mit autologem Fibrinogenkonzentrat und Nerven, die mit heterologem (humanem) Fibrinogen geklebt wurden. Weiterhin verglichen wir mit den gesunden Tieren, von denen wir die Standardwerte maßen.

Bei den Nerven mit lyophilisierten Transplantaten konnten wir weder bei der Naht noch bei den Klebungen eine Durchgängigkeit ermitteln.



Ergebnisse der ermittelten Nervenleitgeschwindigkeiten.

Die Überlebenszeiten sind jeweils im Klammer angegeben (in Tagen).

Gesunde Tiere Standardwerte	heterologes Fibrinogen	autologes Fibrinogen	Nervennähte
34,0 m/sec	23,6 m/sec (84)	16,0 m/sec (94)	26,1 m/sec (87)
37,6 m/sec	21,5 m/sec (84)	18,0 m/sec (99)	23,0 m/sec (88)
36,0 m/sec	22,6 m/sec (91)	18,5 m/sec (99)	28,7 m/sec (82)
35,0 m/sec	25,0 m/sec (86)	19,0 m/sec (132)	22,3 m/sec (83)
36,0 m/sec	18,5 m/sec (93)	17,0 m/sec (86)	27,4 m/sec (86)
	23,1 m/sec (86)	19,0 m/sec (80)	
	25,0 m/sec (89)	23,0 m/sec (93)	
	Mittelwerte		
35,7 m/sec	22,7 m/sec	18,7 m/sec	25,5 m/sec

DISKUSSION

Bei der Reparation peripherer Nerven nach Neurotmesis sind fünf Faktoren maßgebend für die Regenerationsergebnisse:

1. Exakte Adaption der Faszikelgruppen, die einen lückenlosen Kontakt gewährleisten und somit eine kontinuierliche Leitschiene für die von zentral nach peripher proliferierenden Axone garantieren.
2. Zugfestigkeit der Anastomosenstelle gegen mechanische Beanspruchung, Vermeidung einer Dehnsz zur Wahrung der Kontinuität.
3. Spannungsfreie Adaption der Nervenstümpfe durch Einschalten eines Transplantats, Vermeidung von trophischen Störungen im Anastomosenbereich durch Dehnung und folgende Fibrosierung.
4. Beseitigung von Proliferationshindernissen für die Axon-Regeneration durch exaktes Auffrischen der Anastomosen und Reinigung der Kontaktflächen.
5. Vermeidung von Bindegewebs- bzw. Abwehrreaktionen des Körpers durch Gewebeverträglichkeit der zur Fixierung der Anastomosenstellen verwendeten Materialien, Vermeidung von Traumatisierung und der ihr folgenden Narbenbildung.

Hinsichtlich dieser Forderungen brachten in der Entwicklung der Chirurgie peripherer Nerven die Einführung der Nerventransplantation und die mikrochirurgische Technik große Fortschritte.

In den Mittelpunkt des Interesses rückten immer mehr die Technik der Vereinigung der Nervenstümpfe und die Ursachen für die Entstehung von Narbengewebe im Anastomosenbereich.

Der konventionellen epineuralen Nervennaht wurden Traumatisierung und Provokation von Fremdkörperreaktionen vorgeworfen, Faden-

fisteln und Fremdkörpergranulome seien durch sie verursacht. Die Einscheidung des Nerven in eine Kunststoffolie bzw. in -röhrchen zum Schutz vor externer Narbenbildung und als Leitschiene scheiterte an exzessiver Bindegewebsproliferation. Die Verklebung der Epineuralmäntel der Nerven mit Kunststoffklebern führte nach anfänglich guten Resultaten zu Degeneration durch gewebeschädliche Substanzen. Damit blieb als einzige Alternative zur Nervennaht die Klebung mit Bestandteilen der physiologischen Wundheilung, die Klebung mit Fibrinogen und Thrombin. Unsere Arbeit baut auf den Versuchen von YOUNG und MEDAWAR (1940) auf, die als erste die Plasmanahnt verwendeten, sowie auf den Untersuchungen von MATRAS, in denen die Klebung erstmals besser abschnitt als die Nerven-naht.

Die von uns verwendeten Fibrinogenlösungen unterschieden sich hinsichtlich der Herkunft, der Konzentration und der Herstellung. Das autologe Konzentrat wurde von jedem Tier selbst hergestellt. In einem kryopräparativen Verfahren wurde der Fibrinogengehalt bis auf eine durchschnittliche Konzentration von 2,8 g% erhöht. Aufgrund der physiologischen Schwankungsbreite des Fibrinogenserumspiegels war bei gleicher Kryopräzipitatherstellung keine Standardisierung der Konzentration möglich. Außerdem enthielt das Kryopräzipitat noch Plasminogene und Antithrombine des Serums. Das heterologe Fibrinogen (Humanfibrinogen BEHRINGWERKE) lag als lyophilisierte Trockensubstanz vor, und wir erreichten durch Auflösen in 0,9 % NaCl eine standardisierte Konzentrierung von 8,6 g%. Das Humanfibrinogen war von Antithrombin und fibrinolytischen Enzymen gereinigt.

Beide Fibrinogenkonzentrate wurden mit der gleichen hochkonzentrierten Thrombinlösung (300 E/ml bovines Thrombin BEHRINGWERKE) zu Fibrinclots umgewandelt. Einigen Lösungen autologer

Herkunft wurde noch ein Faktor-XIII-Konzentrat (Aktivität von 250 ml humanem Blut, BEHINGWERKE) zugesetzt, der die Ver-netzung des Fibringerinnsels verstärken und gegen vorzeitige Fibrinolyse stabilisieren sollte (BOHN, 1970), (WACHTEL, 1973).

Das heterologe Konzentrat erscheint uns hinsichtlich seiner sofortigen Verfügbarkeit - die Herstellung des autologen Kryopräzipitats ist aufwendig und zeitraubend -, seiner höheren Konzentration und der Reinigung von Substanzen, welche Bildung und Stabilität des Fibrinclots gefährden könnten, wesentlich vorteilhafter.

Die Gefahr einer Abwehrreaktion gegen das artfremde Material erscheint uns wegen der geringen Menge, die ohnehin nur bis zur Resorption des Fibrinclots im Operationsgebiet liegt, sowie der fehlenden Immunisierung nicht gegeben. In Tierversuchen (SPÄNGLER 1976) wurde eine geringe passagere Antikörperbildung ohne Abstoßungsreaktion nachgewiesen.

Bei der Operation fanden zwei Transplantatarten Verwendung: autologe Nerven und heterologe Lyophilisate. Die Adaption und Fixierung der Anastomosenstellen erfolgte in allen Fällen unter dem Operationsmikroskop. Die adaptierten Stellen wurden entweder durch zwei epineurale Knopfnähte oder mittels der Klebesubstanzen zugefest verbunden. Bei Verwendung des autologen Fibrinogens wurde eine größere Menge aufgetragen und die Benetzung des umgebenden Gewebes nicht verhindert. Es entstand ein Fibrinmantel, der sich über den ganzen Transplantatbereich erstreckte und sich schon während des Gerinnungsvorgangs fest an das umgebende Gewebe heften konnte. Das heterologe Fibrinogen wurde in minimaler Menge über jeder Anastomosenstelle aufgetropft und der Umgebungskontakt während des Gerinnungsvorgangs durch Unterlegen einer Aluminium-

folie verhindert. Somit konnte die primäre Vernetzung des Fibrins mit dem umgebenden Gewebe vermieden werden.

Vergleicht man Naht und Klebung vom Standpunkt des Operateurs, so würden wir die Klebung bevorzugen. Sie ist völlig atraumatisch, der Zeitaufwand ist wesentlich geringer, die manuelle Geschicklichkeit und die Tagesverfassung des Operateurs ist weniger limitierend für die Ergebnisse. Außerdem entfällt jegliche weitere Manipulation am Nerven, wenn er einmal richtig adaptiert wurde.

Die Prüfung auf Zugfestigkeit der adaptierten und aneinanderfixierten Nervenstümpfe wurde während der Operation vorgenommen. Alle Nerven (Naht wie Klebungen) hielten intermittierenden Zügen an den Stümpfen stand, es wurden keine Dehiszenzen beobachtet. Nach Durchtrennung des n. ischiadicus fand sich bei allen Tieren eine schlaffe Lähmung im Bereich der Ober- und Unterschenkelmuskeln. Nach drei bis vier Wochen kehrte die Funktion der Muskulatur mit der Regeneration der Axone zurück. Sie verbesserte sich noch in den anschließenden Wochen, wurde dann aber teilweise wieder rückläufig (durch Ulcerationen wurde die Beweglichkeit wieder eingeschränkt). Die mit lyophilisierten Transplantaten versorgten Nerven zeigten die geringste bis überhaupt keine Funktionsrückkehr. Bei dieser Gruppe waren auch die meisten Kontrakturen zu beobachten. Bei den autologen Transplantaten war die aktive Beweglichkeit wesentlich besser. Zwischen Naht und Klebung fanden sich nur sehr geringfügige Unterschiede. Da aber nicht alle Muskeln der unteren Extremität ausschließlich vom n. ischiadicus versorgt werden, beschränkt das die Aussagekraft dieser Befunde. Alle operierten Extremitäten zeigten deutliche Atrophien, am ausgeprägtesten bei den mit heterologen Transplantaten versorgten Tieren. Hier war auch gemäß der starken Inaktivitätsatrophie die Gewichtsabnahme am größten. Trotz geringer Unterschiede zwischen

den einzelnen Gruppen schien uns der Parameter "Gewicht" zu grob.

Aussagekräftige Hinweise auf die veränderte Gewebstrophik versprochen wir uns von der Beobachtung auftretender Ulcerationen hinsichtlich ihres Beginns, ihrer Größe und Rückbildung. Deutliche Unterschiede zeigten sich dabei zwischen den beiden Transplantatgruppen. Die mit Lyophilisaten versorgten Extremitäten ulcerierten früher und stärker als die Gruppe mit autologen Implantaten. Innerhalb dieser Tiere schnitten die autologen Klebungen am schlechtesten ab. Die heterologen Klebungen und die Nervennähte lagen in ihren diesbezüglichen Ergebnissen eng beieinander.

Nimmt man zu diesen Beobachtungen noch die Ergebnisse der elektrophysiologischen Prüfung hinzu, in denen die lyophilisierten Transplantate keinen der eingestreuten Reizimpulse weiterleiten konnten, so ist die Verwendung von Lyophilisaten zur Deckung peripherer Nervendefekte nicht zu vertreten. Sie sind als Leitschienen für die regenerierenden Axone unbrauchbar.

In der elektrophysiologischen Untersuchung war durch Messung der Nervenleitgeschwindigkeit in vivo ein skalarer Parameter gegeben, mit dessen Hilfe eine quantifizierte Begutachtung der motorischen Funktionsrückkehr möglich war. Eine Kontrollgruppe gesunder Tiere lieferte die Standardwerte von 35,7 m/sec. Die Tiere mit den autologen Transplantaten hatten bei Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit 80 bis 132 Tage überlebt. Alle Nerven wiesen eine verschieden deutliche Verminderung der NLG auf, die auf Verringerung des leitfähigen Parenchyms, d. h. auf Verengung des Querschnitts der Nervenfasern zurückzuführen ist. Ein für alle Regenerate in gleicher Weise zutreffender Grund für die niedrige NLG ist die Verringerung der Abstände zwischen den Ranvierschen

Schnürringen (CRAGGS und THOMAS 1964), mit der damit verbundenen, verzögerten, saltatorischen Nervenregung. Innerhalb der Nerven mit autologen Transplantaten treten signifikante Unterschiede auf, es zeigt sich eine deutliche Gruppenspezifität.

Die Gruppe der Nervennähte leitete am schnellsten mit einer mittleren NLG von 25,5 m/sec, gefolgt von den mit heterologem Fibrinogen geklebten Nerven mit 22,7 m/sec. Am langsamsten gab die Gruppe der autolog geklebten Nerven die Erregung weiter, wobei keine Unterschiede bei Anwendung von Faktor XIII ersichtlich waren. Die Durchschnittsnervenleitgeschwindigkeit dieser Tiere betrug 18,7 m/sec.

Die unterschiedlichen Resultate weisen auf unterschiedliche Verringerung des Nervenquerschnitts hin. Fremdkörperreaktionen im Sinne einer Abstoßung dürften kaum eine Rolle spielen, denn die körperfremdeste Substanz, die Naht, zeitigte die besten Ergebnisse, und auch das heterologe Fibrinogen übertraf noch das autologe.

Allerdings dürfte die Menge der eingebrachten Substanzen wichtig sein: Die minimalste (Naht) schnitt am besten, die größte Menge (autologe Klebelösung) am schlechtesten ab. Anscheinend fällt die Nichtresorbierbarkeit des wenigen Nahtmaterials nicht so sehr ins Gewicht, wie die Vorgänge, welche durch die Menge und Zusammensetzung der resorbierbaren Klebesubstanzen ausgelöst werden, obwohl diese nur passager im Operationsgebiet verweilen. Auch das Unterlegen der Aluminiumfolie während der Operation scheint sich positiv auszuwirken. Indem der Kontakt mit dem umgebenden Gewebe während des Gerinnungsvorgangs verhindert wird, wird eine primäre Vernetzung mit dem Fibrinclot unterbunden. SPÄGLER (1976) konnte durch elektronenspektroskopische Untersuchungen bei Fibrinklebungen an verschiedenen Organen eine chemische Verbindung des Fibrins mit Kollagen nachweisen. Wurde bei der Kle-

bung das Ablaufen der Klebelösungen nicht verhindert, wurde demnach der Nerv am umgebenden Gewebe festgeheftet. Somit ergab sich zumindest für die Zeit bis zur Fibrinolyse eine Einengung des Nerven.

Auch ist die Möglichkeit eines direkt proliferativen Reizes auf das Bindegewebe von seiten der Klebelösungen nicht auszuschließen (BECK, DUCKERT, VOGEL und ERNST, 1962). Eine derartige Reaktion mag in anderen klinischen Bereichen (GERENDAS, 1968), (SPÄNGLER 1976) weniger stören oder sogar erwünscht sein, im Bereich des peripheren Nerven sind Narbenbildungen auszuschließen.

Waren für den operativen Teil wertvolle Erleichterungen und Vorteile durch die Klebung entstanden, so wurde die Fibrinnaht nach der funktionellen Prüfung durch die Nervennaht in ihre Grenzen verwiesen. Nach den vorliegenden Ergebnissen kann die Nervenklebung noch nicht als vollständiger Ersatz für die mikrochirurgische Nervennaht angesehen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 34 Kaninchen wurden nach operativ gesetzter Neurotmesis des n. ischiadicus Nerventransplantationen vorgenommen. Die Implantate stammen teils vom jeweiligen Tier selbst (autologes Transplantat), zum Teil waren sie heterologer Herkunft (humane lyophilisierte periphere Nerven). Mit mikrochirurgischer Operationstechnik wurden die eingepaßten Nervenstücke an den Anastomosenstellen fixiert: Bei der einen Gruppe wurden sie konventionell epineural genäht, bei der anderen mit einem physiologischen Zweikomponentenkleber (Fibrinogen und Thrombin) an der äußeren Nervenhülle verklebt.

Die Klebgruppe zerfiel nach der Art des Fibrinogenanteils in zwei Untergruppen: Bei einem Teil der Tiere fanden heterologe, standardisierte Faktor-I-Lösungen (8,6 g% humanes Fibrinogen) Verwendung, bei dem anderen autologe, nicht standardisierte, kryopräzitiv hergestellte Fibrinogenkonzentrate (2,6 g%). Bei Anwendung des autologen Fibrinogens wurde eine größere Menge aufgetropft, bis sich ein Fibrinclot über beide Anastomosen erstreckte. Bei den heterologen Fibrinogenlösungen wurde die Menge minimal gering gehalten und während der Fibrinreifung der Kontakt zum umgebenden Gewebe unterbunden. Einigen Fällen wurde noch Faktor XIII zur Fibrinstabilisierung zugesetzt.

Während des postoperativen Zeitraums von 80 bis 132 Tagen wurden die Tiere einer regelmäßigen Verlaufskontrolle unterzogen (Gewichtsveränderung, Auftreten und Größe von Ulcerationen, Funktionsrückkehr der operierten Extremitäten). Hierbei fielen deutliche Unterschiede zwischen den Transplantatgruppen in allen untersuchten Punkten auf, bei keinem der mit lyophilisierten Transplantaten versorgten Tiere konnte eine Funktionsrückkehr beobachtet werden. Bei den autologen Transplantaten erzielten die genähten Nerven ge-

ringfügig bessere Ergebnisse als die Klebungen, innerhalb der Klebegruppe schnitten die mit heterologem Faktor-I fixierten Nerven besser ab.

Am Ende der Überlebenszeit wurde an den operierten Extremitäten eine Messung der Nervenleitgeschwindigkeit in vivo vorgenommen. Bei den lyophilisierten Transplantaten konnten wir in keinem Fall eine Leitfähigkeit für die eingestreuten Impulse feststellen. Ihre Verwendung als Leitschiene für regenerierende Axone erscheint uns daher unbrauchbar. Bei den autologen Implantaten stellten sich die Nervennähte als die am schnellsten leitende Gruppe heraus, vor den Klebungen mit heterologer Fibrinogenlösung. Die mit autologem Fibrinogen versorgten Nerven leiteten mit der größten Verzögerung; der Zusatz von Faktor XIII brachte keine Veränderung.

Ob diese Unterschiede innerhalb der Klebegruppe durch die verschiedene Menge und Zusammensetzung der Klebesubstanzen bzw. durch die modifizierte Operationstechnik bedingt und somit noch weiter verbesserungsfähig sind, oder ob die Verwendung von Klebelösungen die Ergebnisse durch veränderte strukturelle Reaktionen im Operationsgebiet limitiert, bleibt abzuwarten. Nach den vorliegenden Resultaten zeigte sich am Nerven jedenfalls die Naht der Klebung noch überlegen.

LITERATURVERZEICHNIS

BECK E., DUCKERT F., VOGEL A., ERNST E.
Der Einfluß des fibrinstabilisierenden Faktors (FSF) auf Funktion
und Morphologie der Fibroblasten in vivo.
Z. Zellforschung 57, 327-346 (1962)

BECKER W., RAPP W., SCHWICK H.G., STÖRIKO K.
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch
Immunpräzipitation.
Z. Klin. Chem. 6, 113-122 (1968)

BERGER A., GANGLBERGER J., MILLESI H.
Experimentelle Untersuchungen zur Nervennaht mit Klebstoffen.
Berichte Intern. Symposium über Klebstoffe in der Chirurgie
Wien 1967
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1968

BERGER A., MEISSL G., SAMII M.
Experimentelle Erfahrungen mit Kollagenfolien über nahtlose Ner-
venanastomosen.
Acta neurochir. 23, 141-149 (1970)

BIELSCHOWSKY M., UNGER E.
Überbrückung großer Nervenlücken. Beiträge zur Kenntnis von De-
generation und Regeneration peripherer Nerven.
J. Physiol. Neurol. 22, 267-318 (1916-1918)

BÖHLER J.
Weitere Erfahrungen mit der Mikrofilterumscheidung von Nerven-
nähten.
Lang. Arch. Klin. Chir. 304, 944-951 (1963)

BOHN H.
Isolierung und Charakterisierung des fibrinstabilisierenden Faktors
aus menschlichen Thrombozyten.
Thrombus Diath. haemorrh. Vol. XXIII, 3, 455-468 (1970)

BRAUN R.M.
Comparative studies of neurorhaphy and sutureless peripheral
nerve repair.
Surg. Gyn. Obst. 122, 15-18 (1966)

BUNNELL S.

Nerven.

In: Die Chirurgie der Hand, BUNNELL S., Band I, 444-528
Wilhelm Maudrich Verlag, Wien, Bonn, Bern 1958

BUNNELL S., BOYES J.H.

Nerve grafts

Amer. J. Surg. 44, 64-75 (1939)

CAMPBELL J.B., BASSETT C.A.

The surgical application of monomolecular filters (Millipore) to
bridge gaps in peripheral nerves and to prevent neuroma formation.
Surg. Forum 7, 570-574 (1956)

CRAGG B.C., THOMAS P.K.

Conduction velocity in regenerated nerves

Electroenceph. clin. neurophys. 17, 704-705 (1964)

DENNY BROWN D.

Importance of Neural Fibroblasts in the Regeneration of Nerves

Arch. Neur. and Psychiatr. 55, 171-215 (1946)

DENNY BROWN D., DOHERTY M.

The Effect of Transient stretching of Peripheral Nerve

Arch. Neurol. and Psychiatr. 54, 116-129 (1945)

EDSHAGE S.

Peripheral nerve suture

Acta Chir. Scand. Suppl. 331, 1, 1-104 (1964)

FAUL P., HEISS W., STRUPPLER A., BRENDL W.

Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff

Zbl. Neurochir. 26, 97-105 (1965)

FREEMAN B.S.

Adhesive neural anastomosis

Plast. reconstr. Surg. 35, 167-176 (1965)

GELDMACHER J.

Die Wiederherstellung verletzter Nerven

Münch. med. Wschr. 11, 2675-2679 (1969)

GERENDAS M.

Fibrin Products as Aids in Hemostasis and Wound Healing

In: Fibrinogen. LAKI K., 277-316

M. Dekker, New York 1968

GOLDFARB A.J., TARLOV I.M., BOJAR S., WIENER A.S.

Plasma clot tensile strength measurement: Its relation to Plasma-fibrinogen

J. clin. Invest. 22, 183-190 (1943)

HEISS W.H., FAUL P.

Nervennaht mit Klebstoff

Lang. Arch. Klin. Chir. 313, 183-190 (1965)

HIGHET W.B., HOLMES W.

Traction injuries to the lateral popliteal nerve - a tractional injury to peripheral nerves after suture.

Brit. J. Surg. 30, 212-233 (1943)

IFFT J.B.

Proteins at Sedimentation Equilibrium in density Gradients

In: A Laboratory Manual of Analytic Methods of Protein Chemistry

ALEXANDER P., LUNDGREEN H.P., Vol. V, 153-223

Pergamon Press, Oxford 1969

KECKWICK R.A., MACKAY M.E., NANCE H.M., RECORD B.R.

The Purification of Human Fibrinogen

Biochem. J. 60, 671-683 (1955)

KLINE D.G., HAYES G.J.

An experimental evaluation of the effect of a plastic adhesive methyl-2-cyanoacrylate on neural tissue

J. Neurosurg. 20, 647-654 (1963)

KLINE D.G., HAYES G.H.

The use of resorbable wrapper for peripheral nerve repair, experimental studies in chimpanzees

J. Neurosurg. 21, 737-750 (1964)

LEHMANN R., HAYES G.J.

Degeneration and Regeneration in peripheral Nerve

Brain 90, 285-295 (1967)

LEHMANN R., LEONARD F., HAYES G.J.
Toxicity of Alkyl-2-Cyanoacrylates, I. Peripheral Nerve
Arch. of Surg. 93, 441-446 (1966)

MATRAS H., DINGES H.P., LASSMANN H., MAMOLI B.
Zur nahtlosen interfaszikulären Nerventransplantation im Tier-
experiment
Wiener Med. Wschr. 37, 517-523 (1972)

MAURER SCHMID
Periphere Nervenverletzungen
In: Chirurgische Operationslehre, BREITNER B., Band V 4 E, 2-54
Urban & Schwarzenberg Verlag München 1971

MICHON J.
Die Nervennaht unter dem Mikroskop
Handchirurgie 1, S. 75-76 (1969)

MICHON J., MASSE P.
Le moment de la suture nerveuse dans le plaies du membre superieur.
Rec. Chir. orthop. 50, 205-212 (1964)

MILLES I H.
Wiederherstellung durchtrennter peripherer Nerven und Nerven-
transplantation.
Münch. med. Wschr. 111, 2669-2674 (1969)

MILLES I H., GANGLBERGER J., BERGER A.
Erfahrungen mit der Mikrochirurgie peripherer Nerven.
Chir. plast. Reconstr. 3, 47-55 (1967)

NIGST H.
Die Chirurgie der peripheren Nerven
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1955

POOL J.G., SHANNON A.E.
Production of highpotency Concentrates of Antihemophilic Globulin in
a closed Bag System
New Engl. J. Med. 273, 1443-1447 (1965)

RAMON Y., CAYAL S.
Degeneration and Regeneration of the Nervous System
Band I, Oxford 1928

RICHTERICH R.

Plasmafibrinogen: Biuret-Methode

In: Klinische Chemie, RICHTERICH R., C IV d 3, 315-317

S. Karger Verlag, Basel 1971

SANDERS F.K., YOUNG J.Z.

The Degeneration and Reinnervation of grafted nerves

J. Anat. 76, 143-166 (1942)

SEDDON H.J.

Three types of Nerve Injury

Brain 66, 237-288 (1943)

SEDDON H.J.

The use of autogenous grafts for the repair of large gaps in peripheral nerves

Brit. J. Surg. 35, 151-167 (1947)

SEDDON H.J.

Peripheral nerve injuries

Her Majesty's stationary Office, London 1954

SEDDON H.J.

Fortschritte in der Behandlung von Nervenverletzungen

Triangel 8, 252-259 (1968)

SMITH J.W.

Microsurgery of peripheral nerves

Plast. reconstr. surg. 33, 317-329 (1964)

SMITH J.W.

Factors influencing nerve repair: I. Blood supply of peripheral nerves

Arch. Surg. 93, 335-341 (1966)

SMITH J.W.

Factors influencing nerve repair: II. Collateral Circulation of peripheral nerves

Arch. Surg. 93, 433-437 (1966)

SPÄGLER H.P.

Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor XIII.

Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen

Beilage zur Wiener klin. Wschr. 88, Heft 4, 3-18 (1976)

TARLOV I.M., BENJAMIN B.

Plasma clot and silk suture of nerves

An experimental study of comparative Tissue Reactions

Surg. Gyn. Obst. 76, 366-374 (1943)

WACHTEL E.

Biochemie und klinische Bedeutung des Gerinnungsfaktors XIII (FSF)

Pharm. Z. 118 Jg., 40, 1571-1578 (1973)

WEISS P.

Nerve reunion with sleeves of frozen dried artery in rabbits, cats and monkeys

Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y. 54, 274-277 (1943)

WEISS P.

The Technology of Nerve Regeneration: A Review

Sutureless Tubulation and Related Methods of Nerve Repair

J. Neurosurg. 1, 400-450 (1944)

YOUNG J.Z., HOLMES W., SANDERS F.K.

Nerve Regeneration

Lancet 239, 128-130 (1940)

YOUNG J.Z., MEDAWAR P.B.

Fibrin suture of peripheral nerves

Lancet 239, 126-128 (1940)

LEBENS LAUF

Am 9. November 1951 wurde ich in Bamberg als drittes Kind meiner Eltern Dr. Hildegard Klinger und Dr. Eduard Klinger geboren.

Im September 1957 Eintritt in die Volksschule in Bamberg. Nach vier Jahren wechselte ich in das Kaiser-Heinrich-Gymnasium in Bamberg über. Im Juli 1970 legte ich dort meine Reifeprüfung ab. Nach einem halben Jahr Bundeswehrzeit immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1971 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen als Student der Humanmedizin. Nach vier Semestern legte ich hier die ärztliche Vorprüfung 1973 ab.

Am 2. August 1977 habe ich mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen beendet.

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

M. SCHADEL

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/5 44 14